



ALLEN TRANSLATION SERVICE  
Translated from French

T9019

1

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION [Emblem]  
International office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED IN ACCORDANCE  
WITH PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent A1  
Classification:<sup>6</sup>  
*A61k 31/565,9/00*

(11) International Publication  
Number: *WO97/12618*  
(43) International Publication  
Date: April 10, 1997 (4-10-97)

(21) International Application  
Number: *PCT/DR/96/01556*

(81) Designated Nations: [Abbreviation  
for various nations. Inclusion of ARIPO  
patent, European patent, and OAPI patent.]

(22) International Filing  
Date: *October 4, 1996 (10-4-96)*

(30) Information concerning  
Priority:  
*95/11731 October 5, 1995*  
(10-5-95) FRANCE

(71) Applicant (for All  
Designated Nations except  
the United States): *LABORA-*  
*TOIRE INNOTHERA,*  
*SOCIETE ANONYME*  
(France): 10 avenue Paul-  
Vaillant-Couturier, F-94111,  
Arcueil (France)

Published:  
*With international search report.*  
*Prior to expiration of specified period for*  
*amending claims. To be republished if*  
*amendments of this kind are received.*

(72) Inventors and  
(75) Inventors/Applicants:  
(United States only):  
MEIGNANT, Catherine (France); 42-52 rue de  
l'Aqueduc, F-75010, Paris (France).  
VIEILLARD-BARON, Corinne (France);  
22 rue Labrouste, F-75015, Paris (France)

(74) Agent: DUPUIS-LATOUR, Dominique:  
*Cabinet Bardehle, Pagenberg & Partners,*  
45 avenue Montaigne,  
F-75008, Paris (France)  
[Continuation]:

**Title: GEL FOR THE LOCAL HORMONOTHERAPY OF VAGINAL DRYNESS [sic]. [GEL FOR TOPICAL HORMONE THERAPY FOR VAGINAL DRYNESS]**

**(57) Abstract:**

This gel is intended for topical and essentially non-systemic treatment of vaginal dryness, especially among menopausal women. It is characterized by synergically combining a natural estrogen selected among 17 $\beta$ -estradiol and its salts with a biodegradable, hydrophilic, lubricating, and bioadhesive gel. The estrogen content is selected in such a manner as to obtain a unit dose equivalent to no more than a maximum of 15  $\mu$ g of 17 $\beta$ -estradiol and preferably to no less than 10  $\mu$ g, with this specialized product being intended for application to the vulvovaginal mucosa. Estrogen is present within the gel, either in a free form, which is preferably micronized, or in a vectorized form, notably as a result of encapsulation within vectors of the nanoparticle type, such as supramolecular biovectors. The excipient preferably consists of carboxyvinylic acid, glycerin, a pH adjustment substance, an adjuvant for preservation, and an aqueous excipient.

**SOLELY FOR INFORMATIONAL PURPOSES**

Codes used for identifying nations which are parties to the Patent Cooperation Treaty, upon cover pages of brochures within which international patent applications shall be published in accordance with the Patent Cooperation Treaty.

### Gel for Topical Hormone Therapy for Vaginal Dryness

This invention pertains to a specialized pharmaceutical product intended for topical and essentially non-systemic treatment of vaginal dryness.

Problems associated with vaginal dryness are familiar, notably among menopausal women: dyspareunia, urogenital atrophy which may lead to difficulties in urinary functioning, and risks of infection on account of insufficiently development of flora.

One of the purposes of the present invention is to propose a specialized product which shall be suitable for essentially non-systemic treatment and shall therefore differ from treatments intended as hormone replacement therapy, where a hormone can be administered orally or transcutaneously or by intravaginal administration.

The product to which the present invention pertains specifically differs from hormone replacement therapy products which are administered vaginally, in the form of creams, for example, which contain high levels of estrogens.

In this respect, Patent FR-A-2 355 510 describes a gel which is specifically suitable for vaginal application and which may contain a hormonal agent such as estradiol, among other active principles. A formulation of this kind allows hormone therapy to be provided by intravaginal administration, but, in this instance, the situation simply involves taking advantage of more effective systemic absorption by means of vaginal administration in comparison with oral administration, especially when absence of estrogen metabolism during use of this form of administration is taken into account. This document also suggests selection of a gel with low or medium viscosity, namely 5,000 to 100,000 centipoises (g/m.s or mPa.s), in order to facilitate absorption of the active principle by the body.

In contrast, the present invention is intended to provide topical treatment with minimal or nonexistent systemic absorption, by means of direct application of a natural estrogen, and, more specifically, 17 $\beta$ -estradiol, so as to allow relieving of topical problems while avoiding systemic side effects which may occur among some patients, notably development of endometrial hyperplasia.

Topical treatments of this type have previously been proposed, for example in the form of a vaginal ring possessing a toroidal shape, which contains an estrogen which travels through the ring's porous membrane so as to allow continuous releasing of the estrogen over a long period of time.

Nevertheless, these rings are characterized by the disadvantage that, on one hand, like any intravaginal device, the presence of a non-degradable foreign body within the

body is involved, and that, on the other hand, they require handling for insertion and removal. Moreover, no lubrication of the mucosa is provided, and it may be necessary to rely upon additional neutral lubricating agents (which do not contain an active principle).

For topical treatment, a galenic form containing  $17\beta$ -estradiol in the form of vaginal tablets which are administered daily has been proposed. These tablets are matrix tablets which contain an excipient such as a cellulose polymer which can absorb traces of residual vaginal moisture in such a manner as to impregnate the matrix which contains the active principle and to release it in a gradual way.

Nevertheless, as a result of the fact that these tablets do not enter into direct contact with the entirety of the region which is to be treated, and inasmuch as the active principle must gradually spread throughout this region, their estrogen content must be relatively high in order to obtain the desired results. Typically, a dosage level of 25  $\mu\text{g}$  of  $17\beta$ -estradiol per tablet is needed in order to allow the desired cytological, histological, and clinical improvement of the vaginal mucosa. On account of this relatively high dosage, proliferation of the endometrium among some patients, which is a sign of systemic absorption of  $17\beta$ -estradiol, has been observed according to certain clinical studies. In particular, it is possible to consult C. Fielding and colleagues, "Preoperative Treatment with Estradiol in Women Scheduled for Vaginal Operations for Genital Prolapse. A Randomized Double-Blind Trial," *Maturitas*, 1992, 15, 241-249.

Moreover, these tablets do not provide any lubrication of the mucosa, and it may likewise be necessary to use neutral lubricating agents in a supplementary form in this instance.

One of the purposes of the present invention is to offer, for the previously cited specific indication--namely treatment of vaginal dryness--a patented medication prepared with a specific galenic form which allows reduction of  $17\beta$ -estradiol levels in such a way as to prevent systemic absorption, notwithstanding the extreme sensitivity of vaginal mucosa to estrogens, while also providing satisfactory trophic efficacy.

In other words, it is necessary to provide a specific galenic form which, as a result of synergy between the vector and the active principle, shall enhance the effect of the active principle and shall therefore allow a highly significant reduction of the level of  $17\beta$ -estradiol in relation to prior art (it shall be observed elsewhere that this dosage reduction is on the order of 40% to 90%).

Essentially, the medication to which the invention pertains is characterized by synergic combining of a natural estrogen selected from  $17\beta$ -estradiol and its salts with a biodegradable, hydrophilic, lubricating, and bioadhesive gel, with the estrogen content being selected in such a manner as to obtain a unit dose which is equivalent to a maximum of 15  $\mu\text{g}$  of  $17\beta$ -estradiol, and preferably less than 10  $\mu\text{g}$ , with the aforementioned product being intended for application to the vulvovaginal mucosa.

In specific terms, the hydrophilic nature of the excipient allows direct passive distribution of the active principle between the excipient and the vaginal mucosa with which it shall be in contact. Bioadhesive characteristics (more specifically, mucoadhesive characteristics) allow the gel to adhere to the mucosa, with limited flowing, so that long-lasting presence can be obtained in this manner.

Long-term presence of this kind specifically allows spacing of applications, which may only occur once a day, or even less frequently (especially during a maintenance phase).

The lubricating nature of the gel preferably takes advantage of this gel's prolonged presence upon the mucosa, and it eliminates the need for reliance upon an additional lubricant.

According to a certain number of preferable characteristics:

--The viscosity of the gel is situated between 200,000 and 600,000 centipoises (g/m.s or mPa.s);

--Estrogen, which is preferably micronized, is present within the gel either in a free form or in a vectorized form, notably by encapsulation within vectors of the nanoparticulate type, such as supramolecular biovectors;

--The gel contains a gel-forming bioadhesive hydrophilic component which is selected among carboxyvinyllic acids, hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose, gelatin, xanthan gum, guar gum, aluminum silicate, and mixtures thereof;

--The gel contains an emollient hydrophilic component which is selected among glycerin, propylene glycols, polyoxyethylene glycols, and mixtures thereof;

--The gel includes carboxyvinyllic acid, glycerin, a pH adjustment substance, a preservation adjuvant, and an aqueous excipient;

--The composition of the specialized product consists of: free or vectorized micronized 17 $\beta$ -estradiol-- 0.0625 mg to 0.375g mg (consistent with a unit dose of 2.5  $\mu$ g to 15  $\mu$ g for 4 g of formulated gel); carboxyvinyllic acid--1 g to 3 g; methyl parahydroxybenzoate--0.025 g; propyl parahydroxybenzoate--0.025 g; sodium hydroxide--sufficient amount, pH of 4  $\pm$  0.5; purified water, sufficient amount--100 g.

Different aspects of the present invention shall now be described in a more detailed form, with various examples of formulations being provided thereafter.

#### *Selection of an Active Principle*

An estrogen which is to be selected among 17 $\beta$ -estradiol, its salts, and its derivatives must be chosen for the specialized product to which this invention pertains.

This group includes the family of compounds whose chemical structure is characterized by the following general formula:

When R = H, the compound is 17 $\beta$ -estradiol, which is the natural hormone which is physiologically produced by fertile women's ovaries. Deficiencies of this hormone are responsible for the functional problems encountered among menopausal patients.

17 $\beta$ -estradiol is a physiological estrogen agonist. Its trophic role in relation to the vulvovaginal mucosa is recognized, and it has been extensively described, as is likewise true in terms of the reversibility of functional and clinical histological problems as a result of administering 17 $\beta$ -estradiol. Estradiol and its derivatives (salts) reduce the pH of the vagina, and they increase transvaginal differences in potential, amounts of vaginal secretions, and localized blood flow.

In women, receptors with a strong affinity for estradiol have been detected within the vaginal epithelium. These receptors display an affinity for radioactively marked estradiol which resembles the affinity which has been identified in relation to receptors within the myometrium, although the number appears to be lower. These receptors are characterized by a decreasing affinity for the following compounds: 17 $\beta$ -estradiol > estriol > estrone.

Whereas 17 $\beta$ -estradiol has been found to be a pure agonist, its natural metabolite, estriol, is characterized by the properties of a partial agonist or antagonist. A blocking effect could therefore occur in relation to natural estrogen.

Hence, treatment with 17 $\beta$ -estradiol therefore offers the advantage of the additive nature of effects in the presence of endogenous estradiol, whereas treatment with estriol is characterized by the disadvantage of a blocking effect in relation to endogenous estradiol. Moreover, as a result of estriol's lower intrinsic activity in relation to 17 $\beta$ -estradiol, estriol has been found to be less active than 17 $\beta$ -estradiol (some authors explain this phenomenon in relation to a higher dissociation rate among receptors within nuclei).

Inasmuch as the activity offered by a partial agonist depends to a greater extent upon the number of receptors than the activity of a complete agonist, the difference in activity between these two estrogen compounds becomes even greater insofar as the level

of receptors within vaginal tissue would seem to be lower than the level within the myometrium.

In conclusion, when the high affinity of  $17\beta$ -estradiol for vaginal estrogen receptors is taken into consideration, and especially its activity profile as a complete agonist, this natural estrogen constitutes a more appropriate choice than estriol for obtaining topical trophic effects.

The same observations are applicable to estrone, which is an estriol precursor, and likewise in relation to synthesized estradiol derivatives, such as estradiol dietheroxide (DCI promestriene) in particular.

#### *Selection of the Gel Form*

Using a gel as a galenic form offers numerous advantages in relation to the specified objective.

Firstly, it provides direct and prolonged contact throughout the mucosa which requires treatment, and it therefore offers optimal topical action upon the mucosa.

Secondly, it is possible for high viscosity for a gel to be provided deliberately so as to enable the gel to adhere to the mucosa, in order to allow prolonged presence and limited outflow ("bioadhesion" or "mucoadhesion" phenomenon). In quantitative terms, this property is consistent with viscosity situated between 200,000 centipoises and 600,000 centipoises (g/m.s or mPa.s).

This characteristic is especially advantageous insofar as it allows spacing of applications, which may typically allow up to one application per day or even less frequent application.

In the examples of formulations which are provided subsequently, it has been observed that the gel was still present even twenty-four hours after an examination, and that the amount was still significant, even to the extent of hindering the examination.

Another advantage in terms of selecting a gel is that it possesses lubricating characteristics which render additional application of a neutral lubricant unnecessary. Moreover, inasmuch as a gel remains present in a prolonged manner, as indicated heretofore, its lubricant effects are maintained for a long period of time.

#### *Selecting Dosages*

Dosages can be selected in such a manner as to relieve local discomfort while achieving maximum prevention of transvaginal absorption.

In order to attain these objectives, a dose of 10  $\mu$ g of  $17\beta$ -estradiol, which is consistent with a 4 g unit dose of formulated gel (single daily application, or even less frequent application), can be selected.

When  $17\beta$ -estradiol is present in this proportion within the gel in a free micronized form, only minimal bodily absorption is observable, in the form of a single plasmatic peak at the end of approximately one hour following administration as a single dose. The maximum plasma concentration for the peak is comparable to the average physiological level observed during the first week of the follicular phase in fertile women, but it is quite obviously extremely transitory, because, within four to six hours, plasma concentrations return to levels which are close to baseline levels.

In most instances, limited systemic absorption of this kind is perfectly tolerated by patients, and no side effects have been observed.

Nevertheless, the absence of side effects is not systematic, and it may be desirable to reduce systemic absorption to an even greater extent, typically by adopting a plasma concentration which still remains below 50 pg/ml for all patients, so as to avoid all of the contraindications for estrogens.

An initial measure typically consists of reducing the proportion of the active principle to 5  $\mu$ g or even 2.5  $\mu$ g doses for each unit application. In this instance, no significant systemic absorption is observable (in the previously indicated manner; in other words, plasma levels of  $17\beta$ -estradiol never exceed 50 pg/ml).

Another possibility consists of vectorizing the active principle instead of placing it within the vehicle in a free form, while retaining the hydrophilic lubricating vehicle.

The advantages of vectorization of this kind and the manner whereby it can be accomplished shall be explained subsequently.

#### *Vectorization of $17\beta$ -Estradiol*

The first purpose of vectorization of  $17\beta$ -estradiol is principally to eliminate systemic absorption of the active principle through more gradual releasing of the active principle, which produces the consequence of "delaying" the plasma peak by reducing its maximum amplitude, which can still remain below a plasma level of 50 pg/ml at all times.

Moreover, vectorization shall preferably allow an increase in the duration of local action by the active principle.

These two objectives can be attained in the subsequently described manner.

In order for any systemic absorption to be prevented, the size of the vector must be sufficiently large so as to avoid passing through the vaginal epithelium. Size on the order of 200 nm in diameter satisfies this criterion. Of course, the vector must be compatible with  $17\beta$ -estradiol, while allowing its gradual distribution, and it must be compatible with vaginal mucus, as well as being perfectly tolerated.

In order to increase the duration of action, it is possible to select a system involving bioadhesion by electrostatic interactions. Indeed, under normal conditions, vaginal mucus is of an acidic nature (pH on the order of 4), whereas, during the menopause, its pH tends to increase to approximately 6. Hence, it is advantageous to provide the vector with positive peripheral charges which can then interact with negative charges from mucus.

It should be noted that the acidic properties which are required for maximum interaction between mucus and the vector are limited during the time of the menopause (pH of approximately 6), although these low acidity conditions may be sufficient for efficacious interaction with vectors.

For example, one vector which satisfies these different requirements consists of nanoparticles (in other words, particles whose diameter approximately consists of several ten-nanometer units, or, at most, several hundred nanometers), such as the "supramolecular biovectors" (SMBV's) which are described within Patent WO-A-89/11271 (National Center for Scientific Research) and are produced by the company known as *Biovector Therapeutics, S.A.*

SMBV's, which are a type of vectors representing prior art, include a non-liquid hydrophilic nucleus, a lipidic inner layer which is attached to the nucleus by means of covalent bonds, and an amphiphilic outer layer which is attached to the inner lipid layer by hydrophobic interaction.

Vectors of this kind can be filled with an active principle, such as  $17\beta$ -estradiol (which is lipophilic) in this instance, so that it can be encapsulated within the vector. The respective combination therefore provides a medium for the active principle which provides biological imitation of endogenous transporting systems such as lipoproteins.

#### *Examples of Formulations*

At this point, it is possible to offer examples of formulation of a gel according to the present invention.

A typical formula can be of the following type:

Micronized or vectorized free  $17\beta$ -estradiol--0.0625 mg to 0.375 mg, which is consistent with a unit dose of 2.5  $\mu$ g to 15  $\mu$ g for 4 g of formulated gel

Carboxyvinylic acid (Carbopol® 974 P)--	2 g
Glycerin	10 g
Methyl parahydroxybenzoate	0.025 g
Propyl parahydroxybenzoate	0.025 g
Sodium hydroxide	Sufficient amount, pH of $4 \pm 0.5$
Purified water	Sufficient amount, 100 g

It is possible to observe the extremely low final concentration of the active principle, which is from  $0.625 \times 10^{-6}$  to  $3.75 \times 10^{-6}$  for the previously indicated range of unit doses, notably  $2.5 \times 10^{-6}$  (0.00025%) in the situation representing clinical trials which are to be described elsewhere.

It is possible to envision different variations in proportions for different excipients. Hence, the proportion of Carbopol® 974 P can be situated between 1 g and 3 g, and the glycerin proportion can be situated between 5 g and 15 g.

It is also possible to modify the composition of excipients.

Hence, Carbopol® 974 P can be replaced by other bioadhesive gel-forming hydrophilic components, such as:

- hydroxypropylcellulose, between 1 g and 3 g;
- carboxymethylcellulose, between 1 g and 5 g;
- gelatin, between 1 g and 5 g;
- xanthan gum, between 1 g and 2 g;
- guar gum, between 1 g and 2 g
- aluminum silicate, between 1 g and 2 g, or
- a mixture of two or more of the previously cited components.

Glycerin can be replaced by other emollient hydrophilic components, such as:

- propylene glycol, between 5 g and 8 g;
- polyoxyethylene glycol (PEG), between 5 g and 15 g,
- or a mixture of the previously cited components.

### *Clinical Trials*

The results which were obtained have revealed the subsequently indicated aspects.

After repeated vaginal administration of 10 µg of 17 $\beta$ -estradiol for thirteen days, clinical tolerance was excellent for thirteen participants among sixteen. Three participants cited undesirable side effects (headaches, vomiting episodes, and hot flashes) which can be attributed to the product being investigated when systemic absorption measured during this particular trial is taken into account. These low-intensity events did not prevent continuation of the trial. Biological tolerance was excellent, and no anomalies with a clinical significance were reported.

From a pharmacodynamic standpoint, no significant changes in terms of plasma levels of FSH, LH, and SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) were observed throughout the entire period of administration.

Repeated vaginal application of 10 µg of 17 $\beta$ -estradiol for thirteen days produced statistically significant regeneration of the three types of cells comprising the vaginal mucosa after the seventh day. This statistically significant regeneration still existed between the seventh and fourteenth days for surface vaginal cells which were wholly absent at the commencement of treatment.

Regeneration of the vaginal mucosa is accompanied by reduction of the pH of the vagina and by an improvement in functional symptoms (vaginal dryness, dyspareunia, pruritus, recurrent desquamative leukorrhea, and dysuria) after the seventh day of application. These phenomena continue without significant changes until the fourteenth day of application.

From a pharmacokinetic standpoint, plasma levels of 17 $\beta$ -estradiol increase after initial application of the vaginal gel. Under equilibrium conditions, the peak plasma level of estradiol tends to be lower, and it is delayed, with the surface below the curve being comparable to that which is obtained after an initial application.

The increase in estrone levels in relation to baseline rates is low in comparison with the increase in levels of 17 $\beta$ -estradiol, regardless of whether an initial or final application of the 17 $\beta$ -estradiol gel is being considered. This situation is represented, on one hand, by the absence of initial absorption effects for 17 $\beta$ -estradiol, and, on the other hand, it explains the level obtained for the estradiol/estrone ratio (1.83 ± 0.90), which is comparable to the ratio reported for premenopausal women during the late follicular phase.

It can be observed that these clinical trials, which are already especially conclusive, took place with the maximum specified dosage, with non-vectorized micronized 17 $\beta$ -estradiol.

Side effects occurring among some participants may be reduced by reducing dosages (for example, unit doses of 5 µg or even 2.5 µg of free estradiol), and/or by vectorization of 17 $\beta$ -estradiol in order to advance the peak plasma level in time, so that the maximum level can therefore be reduced to less than the 50 pg/ml level which is capable of producing side effects.

**CLAIMS**

1. A patent medicine for essentially nonsystemic topical treatment of vaginal dryness, especially among menopausal women,
  - characterized by synergically combining a natural estrogen which is to be selected among 17 $\beta$ -estradiol and its salts with a gel which is biodegradable, hydrophilic, lubricating, and bioadhesive,
  - with the estrogen level being selected in such a manner as to obtain a unit dose equivalent to 15  $\mu$ g of 17  $\beta$ -estradiol at most, and preferably to less than 10  $\mu$ g,
  - and with the aforementioned patent medicine being intended for application to the vulvovaginal mucosa.
2. The patent medicine described within Claim Number 1, where the viscosity of the gel shall be situated between 200,000 and 600,000 centipoises (g/m.s or mPa.s).
3. The patent medicine described within Claim Number 1, where estrogen shall be present in a free form within the gel and shall preferably be micronized.
4. The patent medicine described within Claim Number 1, where estrogen shall be present within the gel in a vectorized form and shall preferably be micronized.
5. The patent medicine described within Claim Number 4, where estrogen shall be vectorized by encapsulation within vectors of the nanoparticle type.
6. The patent medicine described within Claim Number 5, where estrogen shall be vectorized by encapsulation within specific vectors of the supramolecular biovectors type.
7. The patent medicine described within Claim Number 1, where the gel shall include a gel-forming bioadhesive hydrophilic ingredient which is to be selected among carboxyvinyllic acids, hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose, gelatin, xanthan gum, guar gum, aluminum silicate, and mixtures thereof.
8. The patent medicine described within Claim Number 1, where the gel shall include an emollient hydrophilic component which is to be selected among glycerin, propylene glycols, polyoxyethylene glycols, and mixtures thereof.
9. The patent medicine described within Claim Number 1, where the gel shall include carboxyvinyllic acid, glycerin, a pH adjustment substance, a preservation adjuvant, and an aqueous excipient.

10. The patent medicine described within Claim Number 9, whose composition consists of:

Free or vectorized micronized 17 $\beta$ -estradiol: 0.0625 mg to 0.375 mg,  
which is consistent with a unit dose of 2.5  $\mu$ g to 15  $\mu$ g for 4 g of  
formulated gel

Carboxyvinylic acid (Carbopol® 974 P)	2 g
Glycerin	10 g
Methyl parahydroxybenzoate	0.025 g
Propyl parahydroxybenzoate	0.025 g
Sodium hydroxide	Sufficient amount, pH of 4 $\pm$ 0.5
Purified water	Sufficient amount, 100 g





## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 31/565, 9/00</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/12618</b>  (43) Date de publication internationale: <b>10 avril 1997 (10.04.97)</b>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR96/01556</b></p> <p>(22) Date de dépôt international: <b>4 octobre 1996 (04.10.96)</b></p> <p>(30) Données relatives à la priorité: <b>95/11731 5 octobre 1995 (05.10.95) FR</b></p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): <b>LABORATOIRE INNOTHERA, SOCIETE ANONYME [FR/FR]; 10, avenue Paul-Vaillant-Couturier, F-94111 Arcueil (FR).</b></p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): <b>MEIGNANT, Catherine [FR/FR]; 42-52, rue de l'Aqueduc, F-75010 Paris (FR). VIEILLARD-BARON, Corinne [FR/FR]; 22, rue Labrouste, F-75015 Paris (FR).</b></p> <p>(74) Mandataire: <b>DUPUIS-LATOUR, Dominique; Cabinet Bardchle, Pagenberg &amp; Partner, 45, avenue Montaigne, F-75008 Paris (FR).</b></p>		<p>(81) Etats désignés: <b>AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, FI, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b></p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont requises.</i></p>	
<p>(54) Titre: <b>GEL FOR THE LOCAL HORMONOTHERAPY OF VAGINAL DRYNESS</b></p> <p>(54) Titre: <b>GEL POUR HORMONOTHERAPIE LOCALE DE LA SECHERESSE VAGINALE</b></p> <p>(57) Abstract</p> <p>The disclosed gel is intended to a local treatment, essentially non systemic, of the vaginal dryness, particularly in menopausal women. It is characterized by the synergic combination of a natural oestrogen selected amongst <math>17\beta</math>-estradiol and its salts and a biodegradable, hydrophilic, lubricant and bioadhesive gel. The oestrogen content is selected so as to obtain a unit dose equivalent to <math>15\mu\text{g}</math> at the most, preferably less than <math>10\mu\text{g}</math> of <math>17\beta</math>-estradiol, and this special substance is intended to be applied to the vulvo-vaginal mucosa. The oestrogen is present in the gel either in a preferably micronized free form, or in a vectorized form, particularly by encapsulation in vectors of the nanoparticle type such as supramolecular biovecteurs. The excipient comprises preferably carboxyvinyllic acid, glycerin, a pH adjusting substance, a preservation adjuvant and an aqueous excipient.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Ce gel est destiné à un traitement local, essentiellement non systémique, de la sécheresse vaginale, notamment chez la femme ménopausée. Il est caractérisé par la combinaison synergique d'un estrogène naturel choisi parmi le <math>17\beta</math>-estradiol et ses sels et d'un gel biodégradable, hydrophile, lubrifiant et bioadhésif. La teneur en estrogène est choisie de manière à procurer une dose unitaire équivalente d'au plus <math>15\mu\text{g}</math>, de préférence moins de <math>10\mu\text{g}</math>, de <math>17\beta</math>-estradiol, et cette spécialité est destinée à être appliquée sur la muqueuse vulvo-vaginale. L'estrogène est présent dans le gel soit sous forme libre, avantageusement micronisée, soit sous forme vectorisée, notamment par encapsulation dans des vecteurs de type nanoparticulaires tels que des biovecteurs supramoléculaires. L'excipient comprend avantageusement de l'acide carboxyvinyle, de la glycérine, une substance d'ajustement du pH, un adjuvant conservateur et un excipient aqueux.</p>			

### Gel pour hormonothérapie locale de la sécheresse vaginale

L'invention concerne une spécialité pharmaceutique pour le traitement local, essentiellement non systémique, de la sécheresse vaginale.

On connaît les inconvénients de la sécheresse vaginale, notamment chez la femme ménopausée : dyspareunie, atrophie urogénitale pouvant 5 entraîner des perturbations de la fonction urinaire, risques d'infection en raison d'une flore insuffisamment développée.

L'un des buts de l'invention est de proposer une spécialité convenant à un traitement essentiellement non systémique, qui se distingue donc des traitements d'hormonothérapie substitutive, où l'hormone 10 peut être administrée *per os*, par voie transcutanée ou par administration intravaginale.

La spécialité de l'invention se distingue en particulier des spécialités d'hormonothérapie substitutive administrées par voie vaginale, par exemple sous forme de crèmes, qui sont fortement dosées en estrogènes. 15

Le FR-A-2 355 510 décrit ainsi un gel adapté à une application notamment vaginale, et pouvant contenir entre autres principes actifs un agent hormonal tel que l'estriadiol. Une telle formulation permet de ré-

aliser une hormonothérapie par administration intravaginale, mais il s'agit simplement dans ce cas de tirer parti du meilleur passage systémique de la voie vaginale par rapport à la voie orale, compte tenu notamment d'une absence de métabolisation des estrogènes lorsque l'on 5 utilise cette voie. Ce document suggère en outre le choix d'un gel de viscosité faible ou moyenne, à savoir de 5000 à 100 000 centipoises (g/m.s ou mPa.s) pour favoriser l'absorption du principe actif par l'organisme.

L'invention cherche au contraire à réaliser un traitement local, avec passage systémique minime ou nul, par apport direct d'un estro-10 gène naturel, et plus particulièrement du 17 $\beta$ -estradiol, permettant de soulager les troubles locaux en évitant les effets secondaires systémiques susceptibles d'apparaître chez certaines patientes, notamment l'apparition d'une hyperplasie endométriale.

On a déjà proposé des traitements locaux de ce type, par exemple 15 sous forme d'un anneau vaginal en forme de tore enfermant un estrogène qui diffuse au travers de la membrane poreuse de l'anneau, permettant ainsi une libération continue sur une longue durée.

Ces anneaux présentent cependant l'inconvénient, comme tout dispositif intravaginal, d'une part d'impliquer la présence dans l'organisme d'un corps étranger non dégradable et d'autre part de nécessiter 20 des manipulations pour sa pose et son retrait. En outre, il ne procure aucune lubrification de la muqueuse et il peut être nécessaire d'utiliser en complément des agents lubrifiants neutres (ne contenant pas de principe actif).

Il a été également proposé pour ce traitement local une forme galénique comportant du 17 $\beta$ -estradiol sous forme de comprimés vaginaux administrés quotidiennement. Ces comprimés sont des comprimés matriciels comprenant un excipient tel qu'un polymère cellulosique absorbant les traces d'humidité vaginale résiduelle de manière à imprégner 30 la matrice contenant le principe actif et à libérer celui-ci de façon progressive.

Toutefois, du fait que ces comprimés ne sont pas en contact direct avec l'ensemble de la région à traiter et que le principe actif doit s'étendre progressivement sur celle-ci, leur dosage doit être relativement élevé 35 pour procurer les résultats voulus, typiquement un dosage de 25  $\mu$ g

de 17 $\beta$ -estradiol par comprimé (un comprimé correspondant à une dose quotidienne) pour permettre l'amélioration cytologique, histologique et clinique recherchée de la muqueuse vaginale. Du fait de cette dose relativement élevée, on note d'après les études cliniques une prolifération 5 de l'endomètre chez certaines patientes, signe d'un passage systémique du 17 $\beta$ -estradiol : voir notamment C. Felding et coll., Preoperative Treatment with Oestradiol in Women Scheduled for Vaginal Operation for Genital Prolapse. A Randomised, Double-Blind Trial, *Maturitas*, 1992, 15, 241-249.

10 De plus, ces comprimés ne procurent aucune lubrification de la muqueuse et il peut être nécessaire d'utiliser en complément, ici encore, des agents lubrifiants neutres.

15 L'un des buts de la présente invention est de proposer, dans l'indication spécifique précitée - à savoir le traitement de la sécheresse vaginale - une spécialité élaborée avec une forme galénique particulière permettant de réduire le dosage du 17 $\beta$ -estradiol de manière à éviter le passage systémique malgré l'extrême sensibilité des muqueuses vaginales aux estrogènes, mais tout en procurant une efficacité trophique satisfaisante.

20 En d'autres termes, il s'agit de trouver une forme galénique particulière qui, par synergie entre le vecteur et le principe actif, potentie l'effet de ce dernier et permette donc de réduire très fortement le dosage en 17 $\beta$ -estradiol par rapport à l'art antérieur (on verra plus loin que cette réduction du dosage est de l'ordre de 40 à 90 %).

25 Essentiellement, la spécialité de l'invention est caractérisée par la combinaison synergique d'un estrogène naturel choisi parmi le 17 $\beta$ -estradiol et ses sels et d'un gel biodégradable, hydrophile, lubrifiant et bioadhésif, la teneur en estrogène étant choisie de manière à procurer une dose unitaire équivalente d'au plus 15  $\mu$ g, de préférence moins de 30 10  $\mu$ g, de 17 $\beta$ -estradiol, cette spécialité étant destinée à être appliquée sur la muqueuse vulvo-vaginale.

35 Le caractère hydrophile de l'excipient permet notamment une diffusion passive directe du principe actif entre l'excipient et la muqueuse vaginale avec laquelle celui-ci est en contact. Le caractère bioadhésif (plus précisément, mucoadhésif) permet de rendre le gel collant sur la

muqueuse, avec un faible écoulement, procurant ainsi un maintien de longue durée.

Ce maintien de longue durée permet en particulier d'espacer les applications, qui peuvent n'être que quotidiennes, ou encore moins fréquentes (notamment en phase d'entretien).

Le caractère lubrifiant du gel tire avantageusement parti du maintien prolongé de celui-ci sur la muqueuse, et évite d'avoir recours à un lubrifiant de complément.

Selon un certain nombre de caractéristiques avantageuses :

- 10 — la viscosité du gel est comprise entre 200 000 et 600 000 centipoises (g/m.s ou mPa.s) ;
- l'estrogène, avantageusement micronisé, est présent dans le gel soit sous forme libre soit sous forme vectorisée, notamment par encapsulation dans des vecteurs de type nanoparticules tels que des biovecteurs supramoléculaires ;
- 15 — le gel comprend un composant hydrophile bioadhésif gélifiant choisi parmi les acides carboxyvinylques, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la gélatine, la gomme xanthane, la gomme Guar, le silicate d'aluminium et leurs mélanges ;
- 20 — le gel comprend un composant hydrophile émollient choisi parmi la glycérine, les propylène glycols, les polyoxyéthylène glycols et leurs mélanges ;
- le gel comprend de l'acide carboxyvinylque, de la glycérine, une substance d'ajustement du pH, un adjuvant conservateur et un excipient aqueux ;
- 25 — la composition de la spécialité est : 17 $\beta$ -estradiol micronisé libre ou vectorisé, 0,0625 mg à 0,375 mg (correspondant à une dose unitaire de 2,5 à 15  $\mu$ g pour 4 g de gel formulé) ; acide carboxyvinylque, 1 à 3 g ; glycérine, 5 à 15 g ; parahydroxybenzoate de méthyle, 0,025 g ;
- 30 — parahydroxybenzoate de propyle, 0,025 g ; hydroxyde de sodium q.s. pH 4  $\pm$  0,5 ; eau purifiée q.s. 100 g.

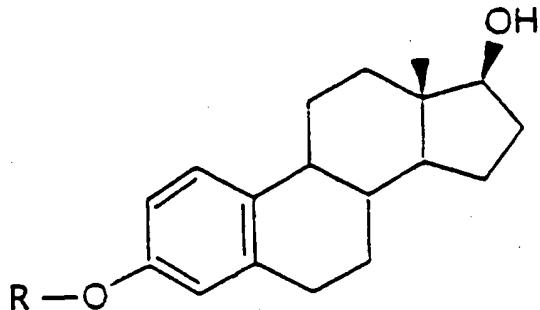
On va maintenant décrire plus en détail les différents aspects de la présente invention, en donnant ensuite divers exemples de formulations.

*Choix du principe actif*

On choisit pour la spécialité de l'invention un estrogène choisi parmi le 17 $\beta$ -estradiol, ses sels et ses dérivés.

5 Ce groupe comprend la famille de composés dont la structure chimique répond à la formule générale :

10



15

Lorsque R = H, le composé est le 17 $\beta$ -estradiol, qui est l'hormone naturelle produite physiologiquement par les ovaires des femmes fertiles et dont la carence est responsable des troubles fonctionnels ressentis chez la patiente ménopausée.

20

Le 17 $\beta$ -estradiol est un agoniste estrogénique physiologique. Son rôle trophique sur la muqueuse vulvo-vaginale est reconnu et a été largement décrit, de même que la réversibilité des troubles histologiques fonctionnels et cliniques par administration de 17 $\beta$ -estradiol. L'estradiol et ses dérivés (sels) diminuent le pH vaginal et augmentent la différence de potentiel transvaginal, la quantité de sécrétions vaginales et le débit sanguin local.

30

Chez la femme, des récepteurs à haute affinité pour l'estradiol ont été décelés au niveau de l'épithélium vaginal. Ceux-ci présentent pour l'estradiol radiomarqué une affinité voisine de celle calculée pour les récepteurs du myomètre mais leur nombre paraît plus faible. Ces récepteurs se caractérisent par une affinité décroissante pour les composés suivants : 17 $\beta$ -estradiol > estriol > estrone.

35

Mais alors que le 17 $\beta$ -estradiol se révèle être un agoniste pur, l'estriol, son métabolite naturel, se caractérise par des propriétés d'agoniste partiel, voire d'antagoniste. Un effet antagoniste pourrait se manifester vis à vis de l'estrogène naturel.

Un traitement par le 17 $\beta$ -estradiol présente donc l'avantage de l'additivité des effets en présence de l'estradiol endogène, alors qu'un traitement par l'estriol présente l'inconvénient d'un effet antagoniste vis-à-vis de l'estradiol endogène. De plus, l'estriol, du fait de son activité intrinsèque plus faible que celle du 17 $\beta$ -estradiol, se révèle moins actif que celui-ci (certains auteurs expliquent ce phénomène par une plus grande vitesse de dissociation de ses récepteurs nucléaires).

5 Comme l'activité présentée par un agoniste partiel est plus dépendante du nombre de récepteurs que celle de l'agoniste complet, la différence d'activité entre ces deux composés estrogéniques est d'autant plus marquée que le taux de récepteurs tissulaires vaginaux paraît plus faible qu'au niveau du myomètre.

10 En conclusion, vu la haute affinité du 17 $\beta$ -estradiol pour les récepteurs estrogéniques vaginaux et surtout son profil d'activité en tant qu'agoniste complet, cet estrogène naturel constitue un meilleur choix que l'estriol pour obtenir un effet trophique local.

15 Les mêmes remarques s'appliquent à l'estrone, qui est un précurseur de l'estriol, ainsi qu'aux dérivés de synthèse de l'estradiol tels que notamment le diétheroxyde d'estradiol (promestriène DCI).

20

#### *Choix de la forme gel*

L'utilisation d'un gel comme forme galénique présente de nombreux avantages à l'égard du but recherché.

25 En premier lieu, il assure un contact direct et prolongé sur toute l'étendue de la muqueuse à traiter et assure ainsi une action topique optimale sur celle-ci.

30 En second lieu, on peut délibérément donner au gel une viscosité élevée pour le rendre collant sur la muqueuse afin de permettre un maintien prolongé et un faible écoulement (phénomène de "bioadhésion" ou "mucoadhésion"). Quantitativement, ceci correspond à une viscosité comprise entre 200 000 et 600 000 centipoises (g/m.s ou mPa.s).

35 Cette caractéristique est particulièrement avantageuse dans la mesure où elle permet d'espacer les applications, typiquement jusqu'à une application quotidienne, voire encore moins fréquente.

Dans les exemples de formulations donnés plus bas, on a ainsi constaté que le gel était toujours présent même vingt-quatre heures après l'examen, et en une quantité encore notable, au point de gêner l'examen.

5        Un autre avantage du choix d'un gel est qu'il présente un caractère lubrifiant rendant inutile une application additionnelle d'un agent lubrifiant neutre en cas de besoin. En outre, le gel se maintenant en place de façon prolongée comme indiqué plus haut, l'action lubrifiante est conservée pendant une longue durée.

10

#### *Choix du dosage*

Le dosage doit être choisi de manière à soulager les troubles locaux en évitant au maximum l'absorption transvaginale.

15      Pour atteindre ces objectifs, on choisit une dose de 10 µg de 17 $\beta$ -estradiol, correspondant à une dose unitaire de 4 g de gel formulé (application journalière unique, voire encore moins fréquente).

20      Lorsque le 17 $\beta$ -estradiol est présent à cette dose sous forme micronisée libre dans le gel, on n'observe qu'un léger passage systémique, sous forme d'un simple pic plasmatique au bout d'une heure environ après l'administration en dose unique ; la concentration plasmatique maximale du pic est du même ordre que le taux physiologique moyen observés la première semaine de la phase folliculaire chez la femme fertile, mais elle est bien évidemment très fugace, puisqu'en quatre à 25 six heures les concentrations plasmatiques retrouvent des valeurs proches des valeurs basales.

25      Ce léger passage systémique est la plupart du temps parfaitement supporté par les patientes, sur lesquelles il n'est pas observé d'effets secondaires.

30      L'absence d'effets secondaires n'est toutefois pas systématique, et il peut être souhaitable de réduire encore plus le passage systémique, typiquement en imposant une concentration plasmatique qui reste toujours inférieure à 50 pg/ml pour toutes les patientes, afin d'éviter toutes les contre-indications des estrogènes.

35      Une première solution consiste à réduire la teneur en principe ac-

tif, typiquement à des doses de 5 µg ou même 2,5 µg par application unitaire. On n'observe dans ce cas aucun passage systémique significatif (au sens indiqué plus haut, c'est-à-dire que la concentration plasmatique de 17 $\beta$ -estradiol ne dépasse jamais 50 pg/ml).

5       Une autre possibilité consiste, en conservant le véhicule lubrifiant hydrophile, à vectoriser le principe actif au lieu de le mettre sous forme libre dans le véhicule.

On va expliquer ci-dessous l'intérêt de cette vectorisation et la manière dont on peut la réaliser.

10

#### *Vectorisation du 17 $\beta$ -estradiol*

15       Le but premier de la vectorisation du 17 $\beta$ -estradiol est principalement d'éliminer le passage systémique du principe actif par une libération plus progressive de ce dernier qui aura pour effet d'"étaler" le pic plasmatique en réduisant son amplitude maximale, qui pourra rester toujours inférieure à 50 pg/ml de concentration plasmatique.

Avantageusement, la vectorisation permettra également d'augmenter la durée d'action locale du principe actif.

20       Ces deux buts peuvent être atteints de la manière suivante.

Pour éviter tout passage systémique, la taille du vecteur doit être suffisamment élevée pour ne pas traverser l'épithélium vaginal. Une taille de l'ordre de 200 nm de diamètre répond à ce critère. Bien entendu, le vecteur doit être compatible avec le 17 $\beta$ -estradiol, permettre son relargage progressif, doit être compatible avec le mucus vaginal et parfaitement toléré.

30       Pour augmenter la durée d'action, on peut choisir un système de bioadhésion par interactions électrostatiques. En effet, dans des conditions normales, le mucus vaginal est de nature acide (pH de l'ordre de 4) tandis qu'à la ménopause ce pH a tendance à augmenter aux environs de 6. Il est donc intéressant d'apporter en périphérie du vecteur des charges positives qui peuvent ainsi interagir avec les charges négatives du mucus.

Il faut noter que les propriétés acides requises pour une interaction 35 maximale entre le mucus et le vecteur sont réduites en période de mé-

nopause (pH de l'ordre de 6), mais ces conditions de faible acidité peuvent être suffisantes pour une interaction efficace avec les vecteurs.

Un vecteur répondant à ces différentes conditions est par exemple constitué par des nanoparticules (c'est-à-dire des particules dont le diamètre est de l'ordre de quelques dizaines ou au plus quelques centaines de nanomètres) tels que les "biovecteurs supramoléculaires" (BVSM) décrits dans le WO-A-89/11271 (Centre national de la recherche scientifique) et produits par la société Biovector Therapeutics SA.

Ces BVSM, qui sont des vecteurs en eux-mêmes connus, comprennent un noyau hydrophile non liquide, une enveloppe interne de nature lipidique liée au noyau par des liaisons covalentes et une enveloppe externe amphiphile liée à l'enveloppe interne lipidique par des interactions hydrophobes.

Ces vecteurs peuvent être chargés en principe actif, ici par le 17 $\beta$ -estradiol (qui est lipophile) encapsulé dans le vecteur, l'ensemble constituant alors un transporteur de principe actif biomimétique des systèmes de transport endogènes telles que les lipoprotéines.

#### *Exemples de formulation*

20

On va maintenant donner des exemples de formulation du gel selon l'invention.

Une formule typique peut être la suivante :

25	17 $\beta$ -estradiol micronisé libre ou vectorisé	0,0625 mg à 0,375 mg
	correspondant à une dose unitaire de 2,5 à 15 $\mu$ g pour 4 g de gel formulé	
	Acide carboxyvinyle (Carbopol <sup>®</sup> 974 P)	2 g
	Glycérine	10 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,025 g
30	Parahydroxybenzoate de propyle	0,025 g
	Hydroxyde de sodium	q.s. pH 4 ± 0,5
	Eau purifiée	q.s. 100 g

On notera la très faible concentration finale en principe actif, qui est de  $0,625 \cdot 10^{-6}$  à  $3,75 \cdot 10^{-6}$  pour la plage de doses unitaires indiquée

ci-dessus, en particulier de  $2,5 \cdot 10^{-6}$  (0,00025 %) dans le cas correspondant aux essais cliniques dont on rendra compte plus bas.

Diverses variations de dosage des différents excipients peuvent être envisagées. Ainsi, la dose de Carbopol® 974 P peut être comprise entre 1 et 3 g, et celle de glycérine entre 5 et 15 g.

Il est également possible de modifier la composition des excipients.

Ainsi, le Carbopol® 974 P peut être remplacé par d'autres composants hydrophiles gélifiants bioadhésifs tels que :

- hydroxypropylcellulose, entre 1 et 3 g,
- 10 — carboxyméthylcellulose, entre 1 et 5 g,
- gélatine, entre 1 et 5 g,
- gomme xanthane, entre 1 et 2 g,
- gomme Guar, entre 1 et 2 g,
- silicate d'aluminium, entre 1 et 2 g, ou
- 15 — un mélange de deux ou plusieurs des composants précédents.

La glycérine peut être remplacée par d'autres composants hydrophiles émollients tels que :

- propylène glycol, entre 5 et 8 g,
- polyoxyéthylène glycol (PEG), entre 5 et 15 g, ou
- 20 — un mélange des composants précédents.

#### *Essais cliniques*

Les résultats obtenus mettent en évidence les éléments suivants.

25 Après administration répétée de 10 µg de 17 $\beta$ -estradiol au niveau vaginal pendant 13 jours, la tolérance clinique a été excellente pour treize sujets sur seize. Trois sujets ont signalé des effets indésirables (céphalées, épisodes de vomissements et bouffées de chaleur) qui peuvent être reliés au produit étudié compte tenu du passage systémique 30 mesuré dans cet essai. Ces événements d'intensité mineure n'ont pas empêché la poursuite de l'étude. La tolérance biologique a été excellente. Aucune anomalie ayant une signification clinique n'a été rapportée.

Du point de vue pharmacodynamique, il n'a pas été observé de changement significatif au niveau des taux sanguins de FSH, LH et 35 SHBG (*Sexual Hormonal Binding Globulin*) durant toute la période

d'administration.

L'application répétée de 10 µg de 17 $\beta$ -estradiol au niveau vaginal pendant 13 jours provoque une régénération statistiquement significative des trois types cellulaires de la muqueuse vaginale dès le Jour 7.

5 Cette régénération statistiquement significative existe encore entre le Jour 7 et le Jour 14 pour les cellules vaginales superficielles qui étaient totalement absentes en début de traitement.

Cette régénération de la muqueuse vaginale s'accompagne d'une diminution du pH vaginal et d'une amélioration de la symptomatologie 10 fonctionnelle (sécheresse vaginale, dyspareunie, prurit, leucorrhées desquamantes récidivantes et dysurie) dès le septième jour d'application et persistantes sans changement significatif jusqu'au quatorzième jour d'application.

Du point de vue pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques 15 de 17 $\beta$ -estradiol augmentent dès la première application du gel vaginal. A l'état d'équilibre, le pic plasmatique d'estradiol tend à être plus faible et retardé, la surface sous la courbe étant comparable à celle obtenue après la première application.

L'augmentation des concentrations d'estrone par rapport aux taux 20 de base est faible comparée à celle des concentrations de 17 $\beta$ -estradiol, que l'on considère la première ou la dernière application du gel de 17 $\beta$ -estradiol. Ceci traduit d'une part l'absence d'effet de premier passage pour le 17 $\beta$ -estradiol et explique d'autre part la valeur obtenue pour le ratio estradiol/estrone (1,83 ± 0,90), qui est comparable au ratio rapporté chez la femme préménopausée en phase folliculaire tardive.

On notera que ces essais cliniques, qui sont déjà particulièrement concluants, ont été menés avec la dose maximale prévue, et pour du 17 $\beta$ -estradiol micronisé non vectorisé.

Les effets secondaires apparaissant chez quelques sujets peuvent 30 être réduits en diminuant la dose (par exemple des doses unitaires de 5 µg, ou même 2,5 µg, d'estradiol libre), et/ou en vectorisant le 17 $\beta$ -estradiol pour étaler dans le temps le pic de concentration plasmatique et donc abaisser son niveau maximal au-dessous du niveau de 50 pg/ml susceptible d'induire des effets secondaires.

**REVENDICATIONS**

1. Une spécialité pharmaceutique pour le traitement local, essentiellement non systémique, de la sécheresse vaginale, notamment chez 5 la femme ménopausée,

caractérisée par la combinaison synergique d'un estrogène naturel choisi parmi le 17 $\beta$ -estradiol et ses sels et d'un gel biodégradable, hydrophile, lubrifiant et bioadhésif,

10 la teneur en estrogène étant choisie de manière à procurer une dose unitaire équivalente d'au plus 15  $\mu$ g, de préférence moins de 10  $\mu$ g, de 17 $\beta$ -estradiol,

15 cette spécialité étant destinée à être appliquée sur la muqueuse vulvo-vaginale.

2. La spécialité de la revendication 1, dans laquelle la viscosité du gel est comprise entre 200 000 et 600 000 centipoises (g/m.s ou mPa.s).

3. La spécialité de la revendication 1, dans laquelle l'estrogène est présent sous forme libre, avantageusement micronisée, dans le gel.

20 4. La spécialité de la revendication 1, dans laquelle l'estrogène est présent sous forme vectorisée, avantageusement micronisée, dans le gel.

25 5. La spécialité de la revendication 4, dans laquelle l'estrogène est vectorisé par encapsulation dans des vecteurs de type nanoparticules.

30 6. La spécialité de la revendication 5, dans laquelle l'estrogène est vectorisé par encapsulation dans des vecteurs particulaires de type bio-vecteurs supramoléculaires.

35 7. La spécialité de la revendication 1, dans laquelle le gel comprend un composant hydrophile bioadhésif gélifiant choisi parmi les acides carboxyvinyliques, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la gélatine, la gomme xanthane, la gomme Guar, le silicate d'alumi-

nium et leurs mélanges.

8. La spécialité de la revendication 1, dans laquelle le gel comprend un composant hydrophile émollient choisi parmi la glycérine, les propylène glycols, les polyoxyéthylène glycols et leurs mélanges.

9. La spécialité de la revendication 1, dans laquelle le gel comprend de l'acide carboxyvinyle, de la glycérine, une substance d'ajustement du pH, un adjuvant conservateur et un excipient aqueux.

10

10. La spécialité de la revendication 9, dont la composition est :

17 $\beta$ -estradiol micronisé libre ou vectorisé 0,0625 mg à 0,375 mg

correspondant à une dose unitaire de 2,5 à 15  $\mu$ g pour 4 g de gel formulé

Acide carboxyvinyle (Carbopol<sup>®</sup> 974 P) 2 g

15 Glycérine

10 g

Parahydroxybenzoate de méthyle 0,025 g

Parahydroxybenzoate de propyle 0,025 g

Hydroxyde de sodium q.s. pH 4  $\pm$  0,5

Eau purifiée q.s. 100 g

20

25

30

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/FR 96/01556

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K31/565 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR,A,2 355 510 (TOKO YAKUHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 20 January 1978 see page 2, line 13 - line 40 see page 3, line 33 - page 4, line 7 see page 4, line 17 - page 5, line 3 -----	1-10
A	EP,A,0 587 047 (JENAPHARM) 16 March 1994 see the whole document -----	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

**\* Special categories of cited documents :**

- \*'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*'E' earlier document but published on or after the international filing date
- \*'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*'V' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*'A' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 January 1997	29. 01. 97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2060, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer  Ventura Amat, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No

**PCT/FR 96/01556**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR-A-2355510	20-01-78	JP-C-	1320488	29-05-86
		JP-A-	52156913	27-12-77
		JP-B-	55038926	07-10-80
		AT-B-	360654	26-01-81
		BE-A-	855780	19-12-77
		CH-A-	638402	30-09-83
		DE-A-	2727913	29-12-77
		GB-A-	1552521	12-09-79
		NL-A,B,C	7706301	23-12-77
		US-A-	4472376	18-09-84
EP-A-587047	16-03-94	DE-A-	4229820	17-03-94

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep : Internationale No

PCT/FR 96/01556

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K31/565 A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Category	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vues
A	FR,A,2 355 510 (TOKO YAKUHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 20 Janvier 1978 voir page 2, ligne 13 - ligne 40 voir page 3, ligne 33 - page 4, ligne 7 voir page 4, ligne 17 - page 5, ligne 3 ---	1-16
A	EP,A,0 587 047 (JENAPHARM) 16 Mars 1994 voir le document en entier -----	1-10

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou être pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré toutefois
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

1	Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  16 Janvier 1997	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  29.01.97
---	--	--

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 8283 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Des : Internationale No

PCT/FR 96/01556

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2355510	20-01-78	JP-C- 1320488 JP-A- 52156913 JP-B- 55038926 AT-B- 360654 BE-A- 855780 CH-A- 638402 DE-A- 2727913 GB-A- 1552521 NL-A,B,C 7706301 US-A- 4472376	29-05-86 27-12-77 07-10-80 26-01-81 19-12-77 30-09-83 29-12-77 12-09-79 23-12-77 18-09-84
EP-A-587047	16-03-94	DE-A- 4229820	17-03-94